

Editorial

Situación de México respecto a América Latina

Clotilde Estrada Carsolio *

El nuestro, es un país de grandes retos a vencer y metas que cumplir. Con los datos proporcionados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de su publicación «Suministro de Sangre para Transfusiones en los Países de Latinoamérica y del Caribe 2010 y 2011», podemos concretar las oportunidades de desarrollo y trabajo que como miembros de la comunidad de Medicina Transfusional tenemos.

Por demás está decir que la nuestra es una comunidad siempre dispuesta a vencer retos; en ocasiones, incluso, en forma heroica, en pro de salvar vidas.

México recibió en 2010 y 2011 un promedio de 1'733,975 unidades/año de sangre, de las cuales sólo 2.37% fueron obtenidas de donantes voluntarios no remunerados; no hay registro de recepción de unidades provenientes de donadores remunerados; sólo a 98% de las unidades les fue realizado el tamizaje para VIH, VHC, HBsAg y sífilis. Asimismo, para *T. cruzi* sólo se realizó el tamizaje a 87% y no se practicó (HTLV) a ninguno.

En el caso de la eficiencia respecto al promedio de procesamiento de unidades, se procesan 3,105 unidades/año en 559 centros de recolección, lo cual significa 11.6 unidades/día, en décimo lugar en relación a 19 países de Latinoamérica, procesando el 50% de unidades que procesa Brasil y 14.8% menos que las que procesa Argentina.

Respecto al aprovechamiento de las unidades, se ha contado con una disponibilidad promedio de 1'188,100 y un promedio de descarte de unidades de 705.693. Estas cifras nos demuestran que el mejor camino para hacer más eficiente el uso de las unidades obtenidas es la regionalización de los centros de captación y procesamiento, así como la estructuración de una base nacional de datos cuyo manejo con altos índices de calidad nos ayude a ser más eficientes y con mejor calidad en la obtención, procesamiento y aprovechamiento de las unidades de sangre.

Tanto de los donadores voluntarios como de los de reposición hubo un diferimiento del 33%,

Fuente: Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe 2010 y 2011. Publicado por la Unidad de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias, Departamento de Sistemas y Servicios de Salud (HSS), Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), Julio de 2013.

* Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional AC

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

lo cual nos alerta sobre la falta de información que se ofrece a los candidatos a donar sangre.

Estas cifras nos hacen poner los pies sobre la tierra respecto a la situación que ocupa México y los retos a vencer con el trabajo conjunto de todos los bancos de sangre y servicios de medicina transfusional del país, independientemente de la marca de la institución a la que pertenezcan, pública o privada.

Nuestro país merece que hagamos un mayor esfuerzo del que hemos hecho hasta ahora y sabemos que tenemos la capacidad y las herramientas para vencer lo que la tecnología y la ciencia nos pongan como retos.

Los miembros de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. (AMMTAC) trabajamos en conjunto con las autoridades gubernamentales y tenemos la responsabilidad de potenciar las actividades que ayuden a obtener las donaciones de sangre de la mejor

calidad posible, incluso mediante la sensibilización del personal de salud encargado de la recepción de los candidatos a donar sangre, de tal forma que el donador se sienta invitado a contribuir de manera recurrente con sus donaciones.

La AMMTAC se ha encargado de promover la donación voluntaria regular a través de campañas escolares en las que niños y jóvenes expresan la importancia de donar sangre en forma altruista, y en el caso de la población general, se generó el video «Hoy por todos» (descargable a través de la página y a través del Facebook de la Asociación) en el que se informa sobre la necesidad de donación de sangre voluntaria y regular, así como las condiciones en las que se puede acudir a donar; asimismo, en la página de la AMMTAC se ha generado un directorio para que el público en general sepa qué bancos de sangre tiene cerca y pueda acudir a ellos.

www.medigraphic.org.mx



Artículo original

Una cosecha adecuada de células nucleadas totales en sangre de cordón umbilical. ¿Qué valorar?

Gamaliel Benítez-Arvizu,* Yolanda Ibarra-Pichardo,** Ángel Guerra-Márquez,* Araceli Malagón-Martínez*

Resumen

Introducción: Para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se calcula una dosis con base en las células nucleadas totales (CNT) por kilogramo de peso: una mayor celularidad cubrirá una mayor cantidad de kilogramos. Identificar variables durante la recolección de sangre de cordón umbilical permite asegurar una cantidad óptima de CNT. **Material y métodos:** Se revisaron los registros de unidades recolectadas en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional «La Raza» de febrero de 2006 a febrero del 2008. Se analizaron: volumen inicial de la unidad de sangre de cordón umbilical, número de gesta, semanas de gestación, CNT. Identificando la presencia de correlación mediante las pruebas de Kruskal Wallis y t de Student, se elaboró una curva ROC definiendo los puntos de cohorte para una concentración de 8×10^8 de CNT en variables que contaran con correlación significativa. **Resultados:** Se analizaron 250 unidades de sangre de cordón umbilical; 92.75 mL volumen inicial promedio, 6.6344×10^8 CNT promedio, una moda de 39 semanas de gestación y una moda de una gesta. Las CNT se correlacionan con el volumen (prueba de t con $p < 0.001$). Considerando una sensibilidad de 89.9%, el punto de corte es 75 mL. **Conclusión:** El volumen inicial mostró

Abstract

Introduction: To execute hematopoietic stem cell transplantation is necessary calculated a cellular dose measuring the nucleated total cells (NTC) per kilogram, to more cellularity is cover a mayor kilograms. Identify variable while the recollection of cord blood makes reach a optimal CNT count. **Material and methods:** Units from Cord Blood Bank from Centro Médico Nacional «La Raza» in Mexico City, from February 2006 to February 2008, contemplated: initial volume unit, gesta, weeks of gestation, NTC. Assessment the correlation using a student t and Kruskal Wallis statistics in each case, following a ROC construction to delimit the cut off for the volume considered a 8×10^8 NTC as minimum in significative variables. **Results:** Were analyze 250 cord blood units (BCU); 92.75 mL as initial volume mean, 6.63×10^8 TNC as mean, 39 gestation weeks as mode and one gesta as mode. The TNC correlated with the initial volume (Student's t, $p < 0.001$). The cut off to reach 8×10^8 TNC is 75 mL with 89% of sensibility. **Conclusion:** The initial volume shows sadistic correlation to achieve an adequate TNC harvest.

* Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional «La Raza» (CMN-LR). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Hospital General, CMN-LR, IMSS.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

correlación estadísticamente significativa para obtener una adecuada cosecha de CNT.

Palabras clave: Sangre de cordón umbilical, células progenitoras hematopoyéticas.

Key words: Umbilical cord blood, stem cells.

Introducción

A partir de los años ochenta en que se efectúa el primer trasplante con células provenientes de sangre de cordón umbilical (SCU),¹ éstas se han convertido en una fuente importante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para los pacientes con padecimientos oncohematológicos^{2,3} principalmente pediátricos⁴ y actualmente en pacientes adultos.

El factor principal de la limitación para un uso amplio de SCU para el trasplante es la dosis celular.⁵ Se sabe que las células progenitoras se encuentran en la población de células nucleadas y expresan CD34+. El número recomendado de células nucleadas totales (CNT) para el trasplante de SCU es de 2.7×10^7 /kg de peso corporal.^{6,7}

Dado que un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se basa en la cantidad de células nucleadas totales por kilogramo de peso, resulta lógico considerar que a mayor celularidad de una unidad se podrá cubrir mayor cantidad de kilogramos. Con base en esto, durante la recolección de SCU resulta relevante identificar qué variables permiten asegurar por lo menos una cantidad óptima de células nucleadas totales. En el Banco de Células de Cordón Umbilical del Centro Médico Nacional «La Raza» se realizó un estudio (no publicado) en el cual se cuantificó el número de CNT y CD34+, obteniendo los siguientes resultados: la mediana del contenido de CNT fue de 62×10^7 (9.2 a 184), suficiente para un paciente de 24.8 kg y de CD 34 + la mediana fue de 31×10^5 (3.6 a 245), para un paciente de 18.23 kg.

En la literatura existen trabajos en los que se ha estudiado: el tipo de recolección (*in utero* o *ex utero*);⁹ la forma del nacimiento (vaginal o cesárea), el número de gesta, la edad gestacional, el peso del recién nacido, la edad materna, el volumen de la unidad recolectada, y el sexo, sin llegar a un consenso.¹⁰⁻¹⁴ El largo del cordón umbilical, el peso de la placenta y el peso del recién nacido se han asociado con el volumen de recolección de la unidad de SCU.^{12,13} Sin embargo, en nuestro país no se encuentran estudios publicados al respecto.

Material y métodos

Se revisó de manera retrospectiva el registro de las unidades recolectadas en el Banco Central de Sangre (BCS) del Centro Médico Nacional «La Raza» de febrero de 2006 hasta febrero del 2008. Se recabó información sobre las siguientes variables: Volumen inicial de la unidad de SCU; número de gesta; semanas de gestación; número de células nucleadas totales.

La cuenta de células nucleadas totales se realizó con CELL-DIN 1700 (ABBOT).

El proceso, desde la obtención de la recolección de SCU hasta su criopreservación, fue llevado a cabo dentro de las primeras 72 horas.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 13.0.

Resultados

Se analizaron un total de 250 unidades de sangre de cordón umbilical recolectadas de febrero

de 2006 a febrero de 2008, obteniendo los siguientes resultados:

Una media de 39 semanas de gestación; una media de 92.75 mL de volumen inicial y una media de 6.6344×10^8 CNT, una moda de 39 semanas de gestación; una moda de una gesta.

La *figura 1* muestra: A) Concentración de CNT respecto a las semanas de gestación, B) Concentración de CNT respecto a número de gesta y C) Concentración de CNT respecto al volumen inicial. Se realizó la prueba estadística de Kruskal Wallis para evaluar las variables no paramétricas y la prueba t de Student para las variables paramétricas.

Se realizó un modelo de regresión lineal entre el volumen inicial y CNT (*Figura 2*).

Al observar que la única variable que tenía asociación con la cantidad de CNT es el volumen, se procedió a construir una curva ROC (*Figura 3*).

Se definió como punto de corte 75 mL de sangre de cordón umbilical con una sensibilidad de 89% para obtener una cosecha de 8×10^8 CNT.

Discusión

Se puede observar que, a pesar de reportes internacionales que refieren que el número de gesta o el número de semanas de gestación influyen en

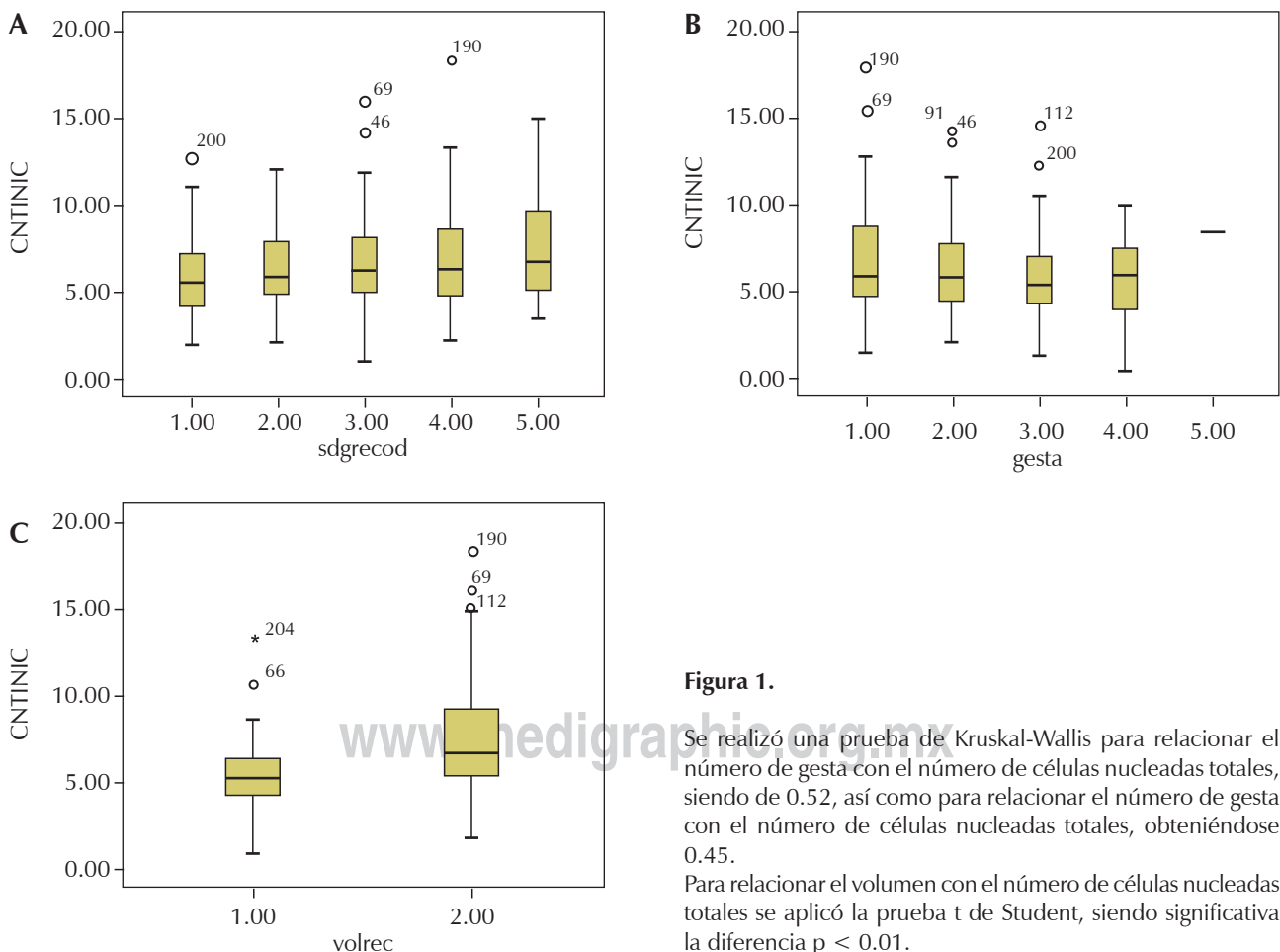


Figura 1.

Se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para relacionar el número de gesta con el número de células nucleadas totales, siendo de 0.52, así como para relacionar el número de gesta con el número de células nucleadas totales, obteniéndose 0.45.

Para relacionar el volumen con el número de células nucleadas totales se aplicó la prueba t de Student, siendo significativa la diferencia $p < 0.01$.

la cosecha de CNT, en nuestra serie no fue así; probablemente se deba a que nuestra población es sumamente homogénea y estas variaciones podrían ser atribuidas a diferencias raciales.

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de gestas y las CNT, se observa una tendencia hacia la disminución de las CNT conforme aumenta el número de gestas. En cambio, el número de CNT se mantiene constante cuando se considera la de SDG.

Coincidiendo con investigaciones internacionales, la principal variable que presentó asociación con el número de CNT fue el volumen, siendo una relación de dosis respuesta, es decir, a mayor volumen mayor número de CNT.

Si utilizamos 75 mL como mínimo en la recolección se obtiene una sensibilidad de 89% y una

especificidad de 70%; lo que quiere decir que de 10 unidades recolectadas, que obtengan un mínimo de 75 mL, probablemente ocho sean útiles.

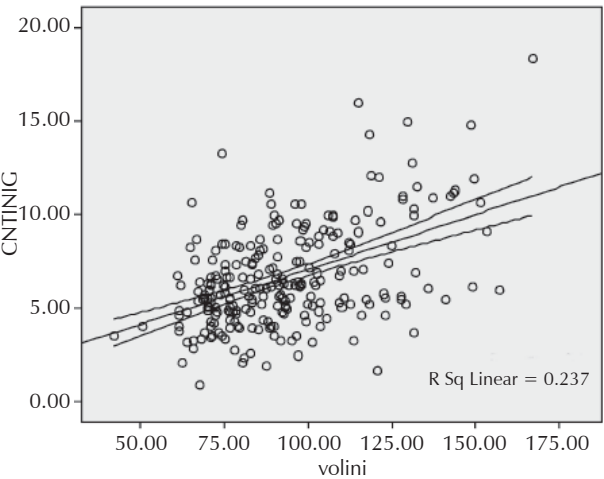


Figura 2.

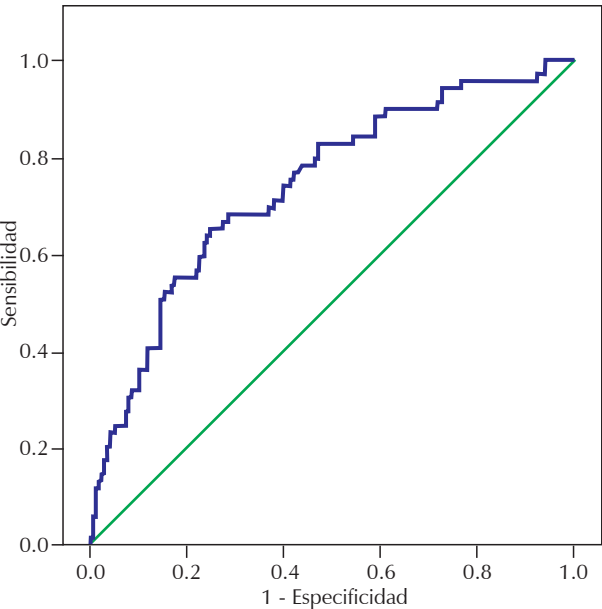


Figura 3. Curva ROC.

Positivo es mayor o igual que (a)	Sensibilidad	1-Especificidad
74.8150	.899	.715
74.8750	.899	.709
75.0250	.899	.704
75.1850	.899	.693
75.2950	.899	.687
75.6150	.899	.682

Resumen del modelo.									
modelo	r	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error tip. de la estimación	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl 1	gl 2	Sig. del cambio en F
1	.487a	.237	.234	2.35017	.237	76.358	1	246	.000
a Variables predictoras: (constante), volini.									

Conclusión

En este estudio observamos que un punto de corte adecuado para el volumen es de 75 mL de SCU para una cosecha de 8×10^8 de CNT, las demás variables al parecer no influyeron en la cuenta de CNT.

Referencias

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW et al. Haematopoietic reconstitution in a patient with fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling. *N Engl J*. 1989; 321: 1174-1178.
2. Cord blood: establishing a national haematopoietic stem cell bank program. Washington: DC: National Academy of Sciences; 2005.
3. Brunstein CG, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation and banking. Supplemental material. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 403-407.
4. Tse W, Laughlin MJ. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. *Hematology*. 2005; 377-383.
5. Schmitz N, Barrett J. Optimizing engraftment-source and dose of stem cells. *Semin Hematol*. 2002; 39: 3-14.
6. Lim F, Beckhoven J, Brand A, Nelemans KJ. The number of nucleated cells reflects the hematopoietic content of umbilical cord blood for transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24: 965-970.
7. Arovita P, Teramo K, Westman P, Hiilesmaa V, Kekomaki R. Association among nucleated cell, CD34+ cell and colony-forming cell contents in cord blood units obtained through a standardized banking process. *Vox Sang*. 2003; 84: 219-227.
8. Solves PS, Moraga R, Mirabet V, Lanea L, Soler MA. *In utero* or *ex utero* cord blood collection: an unresolved question. *Transfusion*. 2003; 43: 1174-1175.
9. Lasky CL, Haley NR, Kuhn BC. Letter to editor. *Transfusion*. 2003; 43: 1176.
10. Sparrow LR, Cauch JA, Ramadi LT, Wuagh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilicals cord blood units. *Transfusion*. 2002; 42: 210-215.
11. Solves P, Perales A, Moraga R, Saucedo E, Soler A, Monleon J. Maternal, neonatal and collection factors influencing the haematopoietic content of cord blood units. *Acta Haematol*. 2005; 113: 241-246.
12. Solves P, Perales A, Mirabet V, Blasco I, Blanquer, Larrea L et al. Optimizing donor selection in a cord blood bank. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 107-112.
13. Nakagawa R, Watanabe T, Kawano Y, Kanai S, Suzuya H, Kaneko M et al. Analysis of maternal and neonatal factors that influence the nucleated and CD34+ cell yield for cord blood banking. *Transfusion*. 2004; 44: 262-267.
14. George T, Surgue M, George S, Wingard J. Factors associated with parameters of engraftment potential of umbilical cord blood. *Transfusion*. 2006; 46: 1803-1812.

Correspondencia:

Gamaliel Benítez Arvizu

Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS

Banco Central de Sangre

Jacarandas y Seris s/n

Col. La Raza,

02990, México, D.F.

Tel: 57-24-59-00 ext. 24250 y 24215

E-mail: gamardoc@yahoo.com.mx

www.medigraphic.org.mx



Artículo original

Hiperparatiroidismo secundario inducido por plaquetoféresis como resultado de la quelación de los cationes divalentes por el citrato

Sergio Arturo Sánchez Guerrero,* Nidia Paulina Zapata Canto,* Maricruz Tolentino Dolores,** Arlette Barbosa Ibarra,* Myrna Candelaria Hernández,* Juan Rafael Labardini Méndez,* Lizbeth Zamora Sánchez,* Alma Delia Alonso López,* Eloísa Rivas Pichón,* Leticia Buendía Gómez,* Delfina Damián Yáñez,* Claudia Ángel Ortiz,* Reyna Sámano Sámano,** Rosa María Morales,** Lourdes Schnaas**

Resumen

Antecedentes: El procedimiento de aféresis permite coleccionar componentes específicos con alta calidad pero provoca cambios en las concentraciones séricas de calcio y magnesio debidas a la infusión de citrato. **Objetivo:** Comparar los niveles séricos de calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn), cobre (Cu) y hormona paratiroidea (HPT) pre y postplaquetaféresis. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en 105 donadores. Fueron medidos los niveles séricos tanto basales como post-procedimiento de HPT, Ca, Mg, Zn, y Cu por medio de potenciometría de iones selectivos, punto final, absorción atómica y quimioluminiscencia de fase sólida en dos sitios. En los casos de reacciones adversas, se tomó una muestra para analizar las concentraciones de la hormona y los minerales. Intentamos correlacionar dieta y reacciones adversas con los niveles de los elementos mencionados anteriormente. El análisis estadístico utili-

Abstract

Background: Apheresis allows to collect specific and high-quality blood components but changes serum calcium and magnesium concentrations due to citrate infusion. **Aim:** To compare pre and post-plateletpheresis serum levels of calcium (Ca), magnesium (Mg), zinc (Zn), copper (Cu) and parathyroid hormone (PTH) among donors. **Materials and methods:** Prospective study including 105 donors. Basal and post-procedure serum levels of PTH, Ca, Mg, Zn and Cu were measured by ion selective potentiometry, final dot, atomic absorption and solid phase two site chemoluminescence. In case of adverse reactions a blood sample was drawn to analyze concentrations of such hormone and minerals. We intended to correlate both, diet and adverse reactions with levels of aforementioned elements. Statistical analysis included X2 and ANOVA. Protocol was approved by the ethical and research committee. **Results:** One hundred five

* Instituto Nacional de Cancerología.

** Instituto Nacional de Perinatología. México, D.F., México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

zados fue X² y ANOVA. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación. **Resultados:** Fueron estudiados ciento cinco donadores (68 masculinos y 37 femeninos). Los niveles de HPT se triplicaron, en tanto que los niveles de Ca, Mg, Zn, y Cu disminuyeron significativamente especialmente en las mujeres de más de treinta años. **Conclusiones:** La plaquetaféresis indujo hiperparatiroidismo secundario en tanto que Ca, Mg, Cu y Zn fueron quelados. Los resultados nos instan a evaluar la cinética de éstos cambios y hacer seguimiento de una cohorte de donadores con densitometría ósea para asegurar que las plaquetaféresis repetitivas no se conviertan en un riesgo a largo plazo para osteopenia u osteoporosis.

Palabras clave: Plaquetaféresis, hiperparatiroidismo, efectos adversos y aféresis.

donors (68 males and 37 females) were studied. PTH levels increased three-fold whereas Ca, Mg, Zn and Cu levels significantly decreased specially in women older than 30 years. **Conclusions:** Plateletpheresis induced a secondary hyperparathyroidism while Ca, Mg, Cu and Zn were chelated. These results urges us to assess the kinetics of these changes and to follow a cohort of donors with bone densitometry in order to assure that repetitive plateletpheresis does not become a long-term risk for osteopenia and osteoporosis.

Key words: Plateletpheresis, hyperparathyroidism, adverse effects and apheresis.

Antecedentes

Los procedimientos de aféresis son métodos muy eficaces para coleccionar componentes sanguíneos específicos, tales como: plaquetas, leucocitos, plasma y progenitores hematopoyéticos. Tienen las siguientes ventajas: la colección de productos sanguíneos es regularmente de alta calidad y permite una mayor frecuencia en la donación de dichos componentes. Sin embargo, frecuentemente se acompaña de una serie de efectos adversos agudos (especialmente en las concentraciones del calcio y del magnesio en el suero) debido a la infusión del citrato durante todo el proceso de la donación. Es sabido que el citrato es un rápido y eficaz quelante del calcio, pero también el hecho de que el citrato sea metabolizado y produzca bicarbonato provoca una mayor unión del calcio ionizado a las proteínas plasmáticas.¹ Sin embargo, los efectos a largo plazo solamente han sido escasamente explorados.^{1,2}

Objetivo: Comparar las concentraciones séricas de calcio, magnesio, cobre, zinc y parathormona pre y postplaquetoféresis en los donantes, y correlacionar las concentraciones

de dichos elementos con la sintomatología que se pudiera presentar durante la realización de la plaquetoféresis.

Material y métodos

Estudio prospectivo que se realizó en 105 donantes sanos de plaquetoféresis, que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Todos los procedimientos de aféresis se realizaron con el separador Amicus (Fenwal, Deerfield, IL). Determinamos los niveles séricos basales y postprocedimiento de los siguientes cationes: calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn) y cobre (Cu), así como de la parathormona (PTH) a través de las siguientes metodologías: potenciometría de ion selectivo (para Ca y Mg), empleando el equipo Synchron LX20 Plus, Beckman-Coulter (Brea, CA); para la determinación de Ca ionizado, el analizador ABL 800 Flex, Radiometer Medical Aps. (Bronshøj, Denmark); la técnica de absorción atómica de flama se empleó para la determinación de Cu y Zn con el equipo Perkin Elmer 3110 (Wellesley, MA); la PTH se determinó mediante la técnica

de quimioluminiscencia en fase sólida de dos sitios con el equipo Immulite 1000 de Siemens (Munich, Germany).

En aquellos donantes en quienes se presentó algún evento adverso durante la plaquetoféresis, de inmediato se tomó una muestra de sangre a fin de determinar las concentraciones tanto de la PTH como de los cationes mencionados. Adicionalmente, intentamos correlacionar la dieta y los efectos adversos con las concentraciones séricas de dichos elementos.

El análisis estadístico incluyó: la prueba de χ^2 , t de Student, U de Mann Whitney y ANOVA. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INCan y todos los donantes firmaron su consentimiento bajo información antes de ingresar al estudio.

El anticoagulante empleado durante todos los procedimientos de aféresis fue el ACD-A, el cual se infundió a lo largo de la plaquetoféresis cuya duración promedio fue de 70 minutos. La proporción ACD-A: sangre fue de 1:10 de conformidad con nuestro manual de procedimientos. Todos los donantes permanecieron en la posición supina y el equipo desechable fue cebado con 450 mL de una solución salina al 0.9%. Las muestras postprocedimiento se tomaron a través de la bolsita satélite del propio equipo desechable. Las muestras fueron extraídas antes del procedimiento y 10 minutos después de finalizado el mismo, o bien, cuando el donante hubiera experimentado alguna de las reacciones adversas grado ≥ 2 de la clasificación de Makar.³ Para la obtención de dichas muestras utilizamos los tubos Vacutainer libres de trazas de Becton-Dickinson (Franklin Lakes, NJ).

Resultados

Este estudio incluyó 105 donantes consecutivos. Tal y como se muestra en el cuadro I, hubo 68 varones y 37 mujeres cuya edad promedio fue de 31 años (rango 18-56). Los donantes de re-

petición correspondieron al 78% y la frecuencia de reacciones adversas fue del 44% de la población estudiada (principalmente grado 1, pues solamente un donante presentó una reacción grado 2). Dichas reacciones fueron rápidamente revertidas. Adicionalmente, es importante señalar que la ingesta diaria de calcio en nuestra población estudiada estuvo por debajo de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otro lado, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles postaféresis de: PTH, Ca, Mg, Cu y Zn cuando los comparamos con los niveles basales según se puede observar en las figuras 1 a 3. Cuando intentamos analizar por los grupos de edad y género, las mujeres mayores de 30 años presentaron cambios significativos en cuanto a las concentraciones se refiere. Finalmente, no encontramos ninguna relación entre la sintomatología de nuestros donantes y la dieta consumida el día previo a su donación.

Conclusiones

La plaquetoféresis produjo un estado de hiperparatiroidismo secundario como consecuencia de la quelación del Ca por el citrato infundido

Cuadro I.

	n	%
Hombres	68	64.8
Mujeres	37	35.2
Edad [años] (media)	31	
Edad [años] (rango)	18-56	
Peso [kg] (media)	74	
Peso [kg] (rango)	53-115	
Donador de primera vez	23	21.9
Donador de repetición	82	78.1
Reacciones adversas	46	43.8
Grado 1	45	42.9
Grado 2	1	1.0
Ingesta diaria de Ca (mg)	290 (55-518)	

a lo largo de los procedimientos realizados. Adicionalmente, demostramos que también Cu y Zn son quelados por el citrato. Estos hallazgos justifican darle un seguimiento tanto a la cinética de los cambios metabólicos como a los efectos a largo plazo con el objetivo de esclarecer y asegurar que esos cambios no provoquen en nuestros donantes (particularmente en las mujeres mayores de 30 años) descalcificación ósea ni la consecuente osteopenia y osteoporosis, tal y como ha sido sugerido por algunos autores.^{1,2} De ser así, tendremos que adoptar diferentes medidas preventivas tales como: 1) Restringir el número de donaciones por aféresis al año en cada uno de nuestros donantes y 2) desarrollar nuevos anticoagulantes que ofrezcan mayor seguridad durante la realización de los procedimientos de aféresis. Al respecto, estamos de acuerdo con otros autores¹ en que estos cambios observados seguramente también ocurrirán en donantes y pacientes que se someten a los diferentes tipos de procedimientos de aféresis tales como: plasmaféresis, leucoféresis y cosecha de células progenitoras hematopoyéticas, pues el común denominador en esta variedad de procedimientos es el empleo del citrato como anticoagulante.

También creemos importante el manejo dietético antes y después de los procedimientos de aféresis para incrementar el calcio ingerido en la

dieta, al igual que la suplementación de este mineral durante la realización de los procedimientos de aféresis. Por otro lado, encontramos que tanto Cu como Zn son quelados por el citrato. En vista de que el Zn está involucrado en diversas reacciones metabólicas, creemos que estos hallazgos merecerán futuras investigaciones. Cabe señalar que en un estudio previo realizado en una población mexicana se documentó la deficiencia de Zn en el 50% de la población estudiada.⁴ En virtud de que el estado de hiperparatiroidismo secundario en el presente estudio

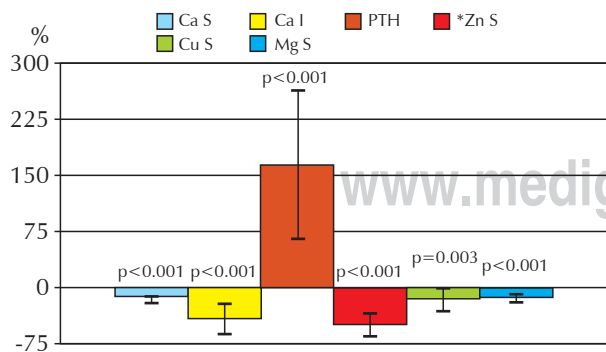


Figura 1. Cambios metabólicos previos y postdonación.

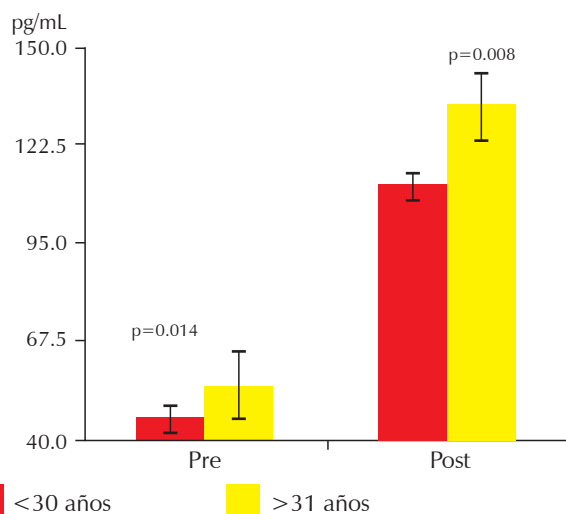


Figura 2. Concentración de PTH por edad.

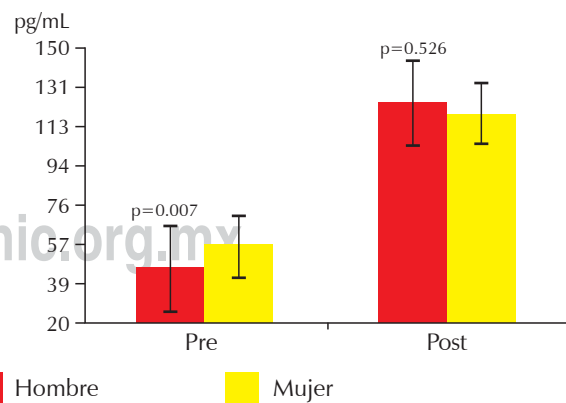


Figura 3. Concentración de PTH por sexo.

también se encontró en el grupo de mujeres mayores de 30 años de edad, consideramos que este nicho de población pudiera tener un mayor riesgo de desarrollar osteopenia y osteoporosis, ya que se aproximan a la menopausia con los consecuentes cambios hormonales y metabólicos que naturalmente se producen.

Finalmente, cabe destacar que existe un protocolo de investigación en desarrollo por parte de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de Norteamérica (Clinical Trials NCT 0007360) intitulado: *Citrate effects and bone density in long-term apheresis donors*, mismo que incluye una cohorte de 150 donantes y 150 controles pareados por edad y sexo. El reclutamiento de donantes y controles terminará en este año 2013, por lo que será más que interesante conocer los resultados obtenidos, los cuales esperamos sean difundidos próximamente.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por el Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», la Unidad UCRE del Instituto Nacional de Cancerología y a *Blood Systems Research Institute* durante la gestación y el desarrollo del presente proyecto.

Referencias

1. Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone*. 2010; 46: 789-795.
2. Toffaletti J, Nissenson R, Endres D et al. Influence of continuous infusion of citrate on responses of immunoreactive parathyroid hormone, calcium and magnesium components, and other electrolytes in normal adults during plateletpheresis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 874-879.
3. Bueno JL. Do we really know the real risk of an apheresis donation? *ISBT Science Series*. 2007; 2: 68-74.
4. Bojórquez I, Mendoza M, Tolentino M et al. Risky alimentary conducts are not associated with micronutrients deficiencies in reproductive-age women in Mexico City. *Arch Latinoam Nutr*. 2010; 60: 64-69.

www.medigraphic.org.mx



Caso clínico

TRALI en paciente oncológico. Caso clínico

Juan Carlos Torres Padilla,* Julio César Martínez Álvarez,**
Araceli Arrazola García,** América Suárez Cruz,** Celia Zavala Méndez,**
Ana Luisa D'Artote González**

Resumen

Antecedentes: TRALI es el acrónimo de T = transfusión, R = related, A = acute, L = lung, I = injury. El riesgo estimado reportado en la literatura inglesa es 1:557,000 para glóbulos rojos y la alemana en general informa que es de 1:5,000 con una mortalidad del 6 al 9%. En Estados Unidos, de 2004 a 2006 fue la primera causa de muerte asociada a transfusión sanguínea. En México no hay datos estadísticos publicados. **Caso clínico:** Mujer de 38 años de edad, con diagnóstico de cáncer de colon, la cual presentó reacción adversa a la transfusión el día 27 de julio del 2008 a las 20:45 horas posterior a la transfusión de 50 mL de un concentrado eritrocitario grupo O Rho(D): positivo (con pruebas de compatibilidad pretransfusional compatibles) el cual fue indicado por síndrome anémico secundario al diagnóstico neoplásico. Después de 30 minutos presentó tos, secreción bronquial, disnea, escalofríos y temblor, por lo que se suspende de inmediato la transfusión. Los signos vitales antes y después de la transfusión fueron los siguientes: Presión arterial 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 80 latidos por minuto, temperatura 37.5 °C. Inmediatamente se suspende la transfusión y se le administra tratamiento médico a la paciente, cediendo parcialmente el cuadro clínico en 24 horas. Antecedentes ginecoobstétricos: Gestas: 1, partos: 1, abortos: 0. Fecha de último parto:

Abstract

Introduction: Transfusion related acute lung injury (TRALI) is an adverse reaction to blood transfusion. Reported risk in TRALI per blood component issued prior to 2004 in the UK was 1:556,000 per red cells in optimal additive solutions, German informs 1: 5000 with a mortality who reported fatality cause rate of 6 to 9%. In the USA, from 2004 to 2006 TRALI has been the first cause of death associated with blood transfusion. In Mexico, there is not statistical published information. **Clinical case:** GSM is a 38 years old female patient, with a diagnosis of colon cancer, who presented an adverse reaction to the transfusion in July 27, 2008 at 20:45 hours with a concentrate to red cells concentrate transfusion (approximately 50 mL) group O Rh (o) D: positive, 30 minutes later she presented: cough, bronchial secretion, difficulty breath, tremors and shivers; the transfusion was suspended. Vital signs: (before and during) blood pressure: 110/70 mmHg, cardiac frequency: 80 per minute and temperature: 37.5 °C. The medical treatment to the patient was based on hydrocortisone sodium succinate 100 mg and diphenhydramine hydrochloride 25 mg both intravenous and oxygen therapy, yielding partially the clinical course in 24 hours. Transfusion antecedents: 10 concentrates of red blood cells in the period that includes from 2000 to 2008. Laboratory. **Results:** blood biometry

* Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Oncología. Servicio de Transfusiones.

** Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades. Banco Central de Sangre.

Centro Médico Nacional «Siglo XXI». Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

23 de agosto de 1992. Antecedentes transfusionales: en ocho años 10 concentrados eritrocitarios. **Resultados:** Exámenes paraclínicos (efectuados el 27 de julio 2008): hemograma con $13.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ de leucocitos; química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático dentro de límites de referencia. Examen general de orina con leucocituria y bacteriuria. Al día siguiente, albúmina en suero: 3.3 g/dL (valor de referencia: 3.9 a 5.0 g/dL), radiografía de tórax sin alteraciones, anticuerpos anti-leucocitos positivos y linfocitotoxicidad positiva. El 30 de julio 2008 se procede a la determinación de HLA basal clase I: positivo, % PRA: 84; HLA basal clase II: positivo, % PRA: 74%. **Conclusión:** Con los signos y síntomas clínicos manifestados, la historia clínica convincente y el panel serológico positivo, se establece el diagnóstico de TRALI con nivel de imputabilidad «posible», acorde a la clasificación de casos según los Criterios del Consenso Canadiense y conforme a la clasificación utilizada por el Consejo Europeo el grado de gravedad fue dos y el de imputabilidad tres.

Palabras clave: TRALI, cáncer, daño pulmonar agudo por transfusión.

with $13.8 \times 10^3 \mu\text{L}$ leukocytes, blood chemistry and hepatic tests (inside reference limits) urine with leukocyturia and bacteria. Serum albumin was 3.3 g/dL (value of reference 3.9 to 5.0 g/dL). Leukocyte antibodies positive and lymphocytotoxicity positive. Basal HLA class I positive %PRA 84 and basal HLA class II positive %PRA 74%. X-ray of thorax: normal. **Conclusion:** With the signs and clinical symptoms and the positive panel, there might establish a diagnosis of a possible TRALI (classification of cases according to Canadian Consensus Criteria) and for Council of Europe the severity scale: 2 and imputability scale: 3.

Key words: TRALI, cancer, transfusion related acute lung injury.

El presente caso clínico fue presentado en el XXXVIII Congreso Mexicano de Patología Clínica en el año 2008 y en el 2009 en el XIX Congreso Latinoamericano de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio junto con el VII Congreso de la Sociedad Cubana de Patología Clínica, en La Habana.

Introducción

TRALI es el acrónimo de T = transfusion, R = related, A = acute, L = lung, I = injury, cuyo daño pulmonar agudo asociado a la transfusión está relacionado con anticuerpos contra leucocitos del donador (ocasionalmente del receptor), así como por otros agentes activadores (lípidos) de los polimorfonucleares (PMN). El daño del tejido es ocasionado por la activación del endotelio vascular pulmonar a través de la liberación de citosinas como la interleucina ocho y el factor de necrosis tumoral α , aumento de moléculas de ad-

hesión en la superficie endotelial con atracción, agregación y fijación de los PMN en el endotelio, resultando el daño capilar y el edema pulmonar. En todos los casos hay relación directa con la transfusión, la importancia de la reacción varía y en ello influyen los factores predisponentes en el paciente y la concentración de los anticuerpos antiHLA o de los lípidos activadores de los leucocitos ^{1,23}

En cuanto a los hemocomponentes implicados, SHOT (Serious Hazards of Transfusion) en su experiencia en cuanto al análisis de hemovigilancia de Inglaterra, reporta que el riesgo para TRALI por componente ha sido estimado como 1:74,000 para plasma fresco congelado, 1:88,000 para plaquetas, 1;500,000 para crio-precipitados y 1:557,000 para glóbulos rojos,² informando 15 casos en 2010 de los cuales un paciente murió;¹⁹ en el Reporte Anual del 2011 se registraron 12 casos con una defunción.²⁰ En Alemania, en general, se estima que dicho

riesgo es de 1:5,000 con mortalidad de 6 a 9%.³ Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) de 1976 a 1998 la señala como la tercera causa de muerte por transfusión (13%), después de la hemólisis y la contaminación bacteriana.⁴ L. Fung, en 2007, publicó que TRALI se consideró como la primera causa de muerte asociada a transfusión en Estados Unidos, en el periodo que comprende de 2004 a 2006.⁵ El cuadro clínico se desencadena dentro de las seis horas siguientes a una transfusión, con síntomas de falla respiratoria, hipoxemia, hipotensión, fiebre, secreción bronquial y edema pulmonar bilateral. Se describe, también, que en la fisiopatología de esta reacción adversa a la transfusión, en cuanto al daño pulmonar, están involucrados los anticuerpos antiHLA de clase I y/o II, así como los anticuerpos antileucocitos HNA que en los servicios de transfusión del Reino Unido se llevan a cabo sus determinaciones como rastreo para disminuir los casos de TRALI. G. Lucas y colaboradores,²⁵ en un estudio que involucró 1,157 donadoras, 315 (27.23%) tuvieron anticuerpos antiHLA I y/o II; en las 842 restantes, se llevó a cabo un rastreo de anticuerpos antigranulocitos específicos; 57 de ellas (6.77%) fueron positivas, 11 de las cuales (1.31%) tuvieron anticuerpos antialoantígenos de neutrófilos humanos (HNA); tres donadoras, a las cuales se les detectó anticuerpos antiHNA 3a, fueron diferidas para la donación de sangre debido a que estos anticuerpos se han relacionado con el desenlace fatal de los receptores en los casos de TRALI, en los cuales se ha visto involucrado este anticuerpo.^{22,25} Sin embargo, en un reporte del Consenso Canadiense,² R. Ambrusso y su grupo definen en su modelo etiológico los siguientes criterios, en donde todos los casos diagnosticados por su grupo de trabajo (10 pacientes), tuvieron una o más condiciones clínicas preexistentes: a) infección activa e inflamación en cinco pacientes, b) cirugía reciente en cinco casos, c) administración de citoquinas en dos individuos y d) transfusión masiva en un sujeto.

Las pruebas de laboratorio y de gabinete sugeridas a determinarse ante la sospecha clínica de TRALI son: gasometría arterial, anticuerpos antileucocitos, linfocitotoxicidad, albúmina sérica, anticuerpos antiHLA clase I y II^{7,13} HNA^{22,25,26} y radiografía de tórax, entre otros.

El tratamiento médico recomendado y debido a la permeabilidad vascular alterada incluye tomar medidas para mantener un volumen circulante adecuado para apoyar la ventilación pulmonar y la circulación. El soporte ventilatorio inmediato, a través de la administración de oxígeno, favorece la recuperación de los pacientes en 48 a 72 horas. Pueden emplearse corticosteroides y beta 2 adrenérgicos mediante nebulizador. Los diuréticos están contraindicados pues podrían ocasionar hipotensión arterial con el concomitante decremento del gasto cardíaco.² Como medida preventiva, ante pacientes propensos se recomienda prevenir el TRALI con la transfusión de componentes leucorreducidos de la sangre irradiada, con tiempo menor que 72 horas, así como el lavado de los concentrados eritrocitarios.¹ Por otra parte, la AABB, en su 17a edición, recomienda utilizar el plasma proveniente de los hombres o bien de las núlparas; el de las mujeres que han cursado con embarazos (21 a 24% se aloinmunizan)²² se ha asociado con TRALI y presencia de anticuerpos contra HLA clases I y II, por lo cual otra medida preventiva importante incluye la determinación de anticuerpos para HLA en plasmas provenientes de mujeres con historia de embarazo. Con estas medidas se han reducido el número de casos de TRALI, según la FDA en el año 2008 en los Estados Unidos.¹⁸

Descripción del caso

Mujer de 38 años de edad, con diagnóstico de cáncer de colon, la cual presentó reacción adversa a la transfusión el día 27 de julio 2008 a las 20:45 horas posterior a la transfusión de 50

mililitros de un concentrado eritrocitario grupo O Rho(D): Positivo (con pruebas de compatibilidad pretransfusional compatibles), el cual fue indicado por síndrome anémico secundario al diagnóstico neoplásico. Después de 30 minutos presentó tos, secreción bronquial, disnea, escalofríos y temblor. Se suspende de inmediato la transfusión.

Los signos vitales antes y después de la transfusión fueron los siguientes: presión arterial 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 80 latidos por minuto, temperatura 37.5 °C.

Se administra tratamiento médico a la paciente a base de hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa (IV) en dosis única, difenhidramina una ampula IV dosis única y oxigenoterapia mediante puntas nasales. El cuadro clínico cedió parcialmente en 24 horas.

Cabe señalar que tres horas antes había presentado picos febriles de más de 38.3 °C. La medicación previa desde el día anterior fue con el siguiente esquema: a) enoxoparina 40 mg por vía subcutánea a las 22:00 horas y cada 24 horas, b) omeprazol 40 mg IV cada 24 horas, c) cefotaxima 1 g IV cada ocho horas, d) ketorolaco 30 mg IV cada ocho horas y e) metamizol 1 g IV cada ocho horas.

Antecedentes ginecoobstétricos: gestas: 1, partos: 1, abortos: 0. Fecha de último parto: 23 de agosto de 1992.

Los antecedentes transfusionales y el total de transfusiones recibidas por la paciente se muestran en el *cuadro I*.

El 27 de julio, posterior a la reacción adversa, se indica a la paciente la realización de estudios paraclínicos. Los resultados fueron los siguientes: hemograma con $13.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ de leucocitos; química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático dentro de límites de referencia. Examen general de orina con leucocituria y bacteriuria.

Al día siguiente se solicita: albúmina en suero: 3.3 g/dL (valor de referencia: 3.9 a 5.0 g/dL), anticuerpos antileucocitos: positivos, linfocitotoxicidad: positiva y radiografía de tórax sin datos radiológicos patológicos. El HLA basal (30 julio 2008) clase I: positivo, % PRA: 84, HLA basal clase II: positivo, % PRA: 74; HLA de control (10 septiembre 2008) clase I: positivo, % PRA: 75, HLA clase II: positivo, % PRA: 94 con DR52 y DR7 determinados (*Cuadro II*).

Comentarios

La paciente presentó la reacción adversa a la transfusión de glóbulos rojos 30 minutos después de iniciada la transfusión. Uno de los criterios para TRALI es el tiempo hasta de seis horas posteriores a la transfusión como lo han descrito algunos autores^{1,8,9,11,18,24} y el SHOT.^{19,20} Los signos y síntomas que presentó, tales como: tos,

Cuadro I. Antecedentes transfusionales de la paciente.

Fecha	Servicio de Transfusiones	Cantidad de unidades	Reacción transfusional	Indicación
Septiembre 2000	CMN "La Raza"	2 CE	Ninguna	Colectomía
Noviembre 2000	CMN "La Raza"	2 CE	Febrícula	Oclusión intestinal
Abril 2002	HOCMNSXXI	2 CE	Ninguna	Reconexión ileostomía
Julio 26, 2008	HOCMNSXXI	2 CE	Ninguna	Histerectomía
Julio 27, 2008	HOCMNSXXI	1 CE	Los descritos	Hemoglobina 7 g/dL (síndrome anémico)

Abreviaturas: CMN = Centro Médico Nacional. HOCMNSXXI = Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. CE = Concentrado eritrocitario.

secreción bronquial, disnea de medianos esfuerzos, escalofríos y temblor generalizado, aunado a los parámetros de laboratorio determinados, indicó un grado de gravedad dos y un grado de imputabilidad tres, acorde a los parámetros descritos por el Consejo Europeo.⁸

En cuanto a la fiebre descrita por otros autores,^{9,24} en este caso se manifestó tres horas antes del evento adverso y probablemente no

se presentó durante la reacción debido a que la paciente estaba bajo tratamiento farmacológico con metamizol y ketorolaco, medicamentos que tienen acción antipirética.

La reacción se presentó a las 21:15 horas, por lo cual se suspende de inmediato la transfusión del hemocomponente y se notifica al médico de guardia, el cual toma la decisión de administrar corticosteroides, antihistamínicos y oxígeno vía nasal; además, solicita exámenes paraclínicos

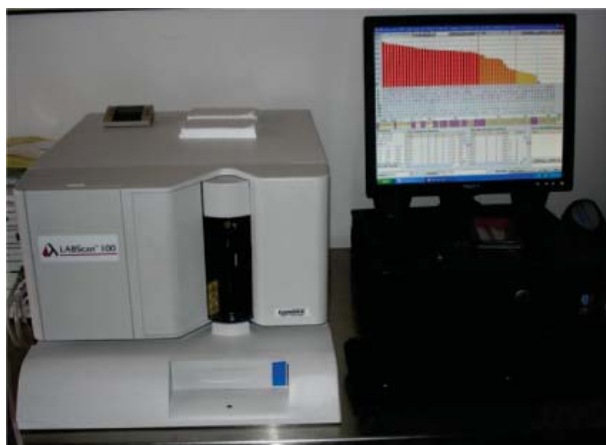


Figura 1. Tecnología Luminex® basada en el análisis de flujo por fluorometría, empleando microesferas recubiertas con antígenos HLA purificados de clase I y II. Cortesía: Laboratorio de HLA. Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.



Figura 2. Radiografía de tórax de la paciente. Cortesía: Dr. León Sotelo Martínez. Jefe del Servicio de Imagenología. UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Cuadro II. Resultados de las determinaciones de anticuerpos (tecnología LUMINEX®) HLA clases I y II con % PRA* en la paciente.

HLA basal	Fecha: 30 de julio de 2008
% PRA clase I 84%	A32, B44, B49, B51, B58, A25, A2, B47, A23, B57, B63, CW8, B52, B27, B53, A69, B13, B37, B78, B59, A24, B45, A29, CW7,
% PRA clase II 74%	DRII, DR17, DR13, DR14, DR12, DQ4, DQ9 CI: positivo CII: positivo MIC: positivo
HLA posterior	Fecha: 10 de septiembre del 2008
% PRA clase I 75%	B65, B63, B67, B54, B59, B55, A33, B64, B8, B60, A34, B62, B56, B47, B53, CW1, B7, CW9, A29, B46, B57, A31, B38, A30, B37, B75, B81, B48, B76,
% PRA clase II 94%	DR9, DR15, DR8, DR51, DR53, DRII, DR12, DQ04, DR52, DR7, DQ2, DR13, DR16, DR103, DR1 CI: positivo CII: positivo MIC: positivo
* Porcentaje de reactividad al panel de anticuerpos antiHLA.	

de urgencia. En la biometría hemática se observó leucocitosis que bien pudo deberse a la infección de vías urinarias que la paciente padecía. En cuanto a la química sanguínea y a las pruebas de funcionamiento hepático, no se observaron resultados fuera de los valores de referencia establecidos por el laboratorio de análisis clínicos. La albúmina sérica estuvo discretamente baja; esta hipoalbuminemia no se explica sólo por el edema pulmonar, sino que puede evidenciar que el daño vascular afecta a otros tejidos,¹⁰ lo cual puede guardar relación con la falla orgánica múltiple (incluyendo la pulmonar). La bacteriuria y la leucocituria más la disuria expresada por la paciente, indican una evidente infección de vías urinarias, pero debido a que ya estaba con tratamiento previo antimicrobiano a base de cefalosporinas, no se indicó cultivo bacteriológico. No se efectuó gasometría arterial al momento de la reacción adversa (la cual hubiera sido de gran utilidad), pero por los datos de dificultad respiratoria y la mejoría posterior a la administración de oxígeno, probablemente la paciente cursó con algún grado de hipoxemia. Los estudios de anticuerpos contra leucocitos y linfocitotoxicidad¹¹ se determinaron mediante la técnica de citotoxicidad dependiente de complemento, los cuales resultaron positivos, así como los anticuerpos antiHLA clase I y II (tanto en las determinaciones basales y de control), lo cual coincide con los casos de TRALI reportados por diversos autores.^{1-3,7,12} Sin embargo, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT) así como el Taller Internacional de Granulocitos (IGW) proponen para ser utilizados en los laboratorios (dado la fragilidad de los neutrófilos) como los más efectivos métodos para detectar antígenos y anticuerpos específicos de neutrófilos a la prueba de inmunofluorescencia de granulocitos (GIFT) y a la prueba de aglutinación de leucocitos (GAT).⁵ Cabe señalar que actualmente existen muchas técnicas disponibles para la detección de anticuerpos antiHLA, como

linfocitotoxicidad, ELISA, citometría de flujo y la de microesferas LUMINEX (*Figura 1*); esta última técnica ha sido ampliamente aplicada, ya que provee gran sensibilidad de detección a niveles muy bajos de anticuerpos antiHLA. La detección de anticuerpos antiHNA es más complicada. Cuatro antígenos de HNA: HNA1a-, HNA1b-, HNA2a- y HNA3a- han sido implicados en los casos de TRALI mediados por anticuerpos; este rastreo debe ser realizado contra un panel de células homocigotas para estos antígenos con el fin de optimizar la detección del anticuerpo.²⁶

Se ha descrito que habitualmente los anticuerpos antileucocitos los transmite el donador, como es el caso de las mujeres multíparas, según han notificado G. Lucas y asociados.²⁵ En el 80% de los casos de TRALI clínicamente convincentes,^{24,27} los anticuerpos HLA y/o granulocito específicos están contenidos en el componente sanguíneo y existe una baja posibilidad (2 a 4%) de que los anticuerpos del paciente crucen con los anticuerpos contenidos en el componente sanguíneo, como posiblemente lo fue en este caso ya que la sangre transfundida fue donada por un varón joven; primer caso descrito en los comentarios de TRALI del reporte Anual 2011,²⁰ o bien ocasionalmente dichos anticuerpos los origina el propio receptor como lo publicaron Paul Holland y colegas en el Consenso Canadiense, en cuyo manejo de estrategias propuestas para minimizar las reacciones de TRALI, señalan que algunas mujeres desarrollan anticuerpos antileucocitos con su primer embarazo, lo cual representa un riesgo para TRALI. Esta aseveración podría ser imputable a este caso, pues la paciente tuvo un parto el 23 de agosto de 1992; sin embargo, también pudo haberse sensibilizado con anterioridad, debido a que fue politransfundida con 10 concentrados eritrocitarios en ocho años de historia transfusional. Aproximadamente 33% de los individuos expuestos a eventos sensibilizantes producen anticuerpos antiHLA.¹⁴ Es importante mencionar que no se determinó el estándar de

oro que es la prueba cruzada entre los leucocitos del plasma del donador y los de la paciente,²⁴ debido a que no fue posible localizar al donador.

Las fuentes más comunes de sensibilización para TRALI son: transfusiones, trasplantes previos y embarazos y/o abortos. En 2004, el Panel del Consenso Canadiense emitió una serie de recomendaciones y estrategias encaminadas para reducir los riesgos para TRALI, que en el Reino Unido ya han sido aplicadas en este orden: 1) En 1999 fue introducida la leucodepleción universal por los casos de vCJD. 2) En el 2003 se introdujo la política de obtener plasma fresco a partir de varones, cuya meta se logró al 100% en febrero de 2010. 3) En 2003 iniciaron la resuspensión de los concentrados plaquetarios obtenidos de sangre total en plasma de varones, dejando < 30 mL de plasma residual en el caso de la obtención a partir de mujeres. 4) Al inicio del año 2004 comenzaron a utilizar soluciones aditivas, dejando una cantidad remanente de 20 mL de los concentrados eritrocitarios.²⁵

Se ha investigado que el daño pulmonar es producido por anticuerpos antileucocitos HLA de clase I o II, o antigranulocitos específicos contenidos en el componente de la sangre transfundida contra antígenos de las células del paciente receptor.^{2,10} También se ha atribuido a lípidos acumulados en el plasma del componente sanguíneo durante el almacenamiento; estos lípidos han sido identificados como una mezcla de lisofosfatidilcolinas; en ambos casos se produce activación de los polimorfonucleares (PMN). Aunque en todos los casos hay relación directa con la transfusión, la importancia de la reacción varía y en ello influyen factores predisponentes en el paciente y la concentración de los anticuerpos antiHLA o de los lípidos activadores de los PMN,¹⁵ los cuales no fue posible cuantificar en este estudio.

En 2011, Curtis²³ y Sachs²² publicaron acerca del rol de los anticuerpos antiHLA II como causa de TRALI en modelos experimentales y

en algunos pacientes, respectivamente. Ellos concuerdan que los anticuerpos DR52 y DR7 son producidos por la activación de los monocitos, que estimulan para secretar altos niveles de citosinas (Gro α , IL8, TNF α) y leucotrienos B4, los cuales inducen la producción de lipopolisacáridos (LPS), cuya permeabilidad del endotelio pulmonar, ocurre cuando se combinan: 1) anticuerpos específicos antiHLA clase II, 2) monocitos humanos que expresan los antígenos clase II y 3) cuando los neutrófilos humanos perfunden simultáneamente con LPS a los pulmones; este mecanismo fisiopatológico se ha demostrado experimentalmente en ratones. Sin embargo, el mecanismo responsable más probable para la aparición de TRALI es como sigue: 1) condición clínica preexistente (primer evento) en el paciente: infección, trauma quirúrgico, enfermedad hematológica, oncológica, etcétera, lo que resulta en el secuestro primario de neutrófilos en los pulmones y 2) una respuesta biológica liso-PCs, CD40L o transfusión de los anticuerpos de los leucocitos contenidos en el producto sanguíneo transfundido (segundo evento) cuyos neutrófilos inducen la activación directa e indirecta de los monocitos activados por los anticuerpos HLA clase II, causando daño pulmonar agudo, daño capilar y edema pulmonar.^{16,17} Tal asociación fue reportada por primera vez por Kopko y colaboradores^{11,21} desde los años 2001 y 2003 en un pequeño grupo de pacientes con TRALI. Este binomio de anticuerpos DR52 y DR7 fue encontrado en esta paciente, en la segunda determinación de HLA clase II con un % PRA de 94, 20% más elevado que en la primer determinación en el año 2008 (*Cuadro II*).

La radiografía de tórax no es de valor clínico en el diagnóstico de este caso, en tanto se tomó aproximadamente 12 horas después de la transfusión (*Figura 2*).

Sin embargo, en los Reportes Anuales del SHOT 2010 y 2011 se notifican casos clínicos similares al observado, en cuanto a la historia clí-

nica convincente, al cuadro clínico manifestado y a los resultados de las pruebas inmunológicas efectuadas en este caso clínico, sin evidencia de la imagen radiológica de tórax.^{19,20}

Cabe señalar que el diagnóstico diferencial ante una reacción adversa postransfusional que implica al pulmón, deberá hacerse con: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda,⁶ neumonía asociada con ventilación pulmonar mecánica prolongada, pulmón de choque (sepsis), neumonía intersticial aguda y de forma importante con transfusión asociada a sobrecarga circulatoria (TACO), que en este caso se excluye porque la paciente no presentó algunos de los criterios como son taquicardia, incremento de la presión arterial ni evidencia del balance de líquidos positiva, dentro de las seis horas postransfusión.¹⁹

La paciente fue dada de alta a la semana con resolución completa de la reacción adversa que presentó. Al mes se le practicaron estudios de control, observándose la recidiva de la infección de las vías urinarias y sin datos clínicos de daño pulmonar. Se agregó nota al expediente clínico, recomendaciones de leucorreducción, irradiación y lavado de paquetes globulares (con tiempo menor que 72 horas de extracción) por si la paciente llegara a requerir otra transfusión. Estas acciones o medidas preventivas son recomendadas según el algoritmo de investigación ante un caso de TRALI, las cuales incluyen acciones de hemovigilancia, entre las cuales está la emisión del reporte científico al médico tratante.²⁷

Conclusiones

Con base en la información presentada, el cuadro clínico y los estudios paraclínicos determinados, podemos concluir lo siguiente:

1. La paciente tuvo cuatro condiciones clínicas preexistentes como factores de riesgo para TRALI: diagnóstico de cáncer, infección activa

e inflamación, cirugía reciente (histerectomía) y antecedente de politransfusión de hemocomponentes.

2. Con los signos y síntomas clínicos manifestados, la historia clínica convincente y el panel serológico positivo, se establece un diagnóstico de TRALI con nivel de imputabilidad «posible», acorde a la clasificación de casos según los Criterios del Consenso Canadiense y respecto a la clasificación del Consejo Europeo en la escala de gravedad fue de dos y en la imputabilidad de tres.

Referencias

1. Rodríguez MH. TRALI: Daño pulmonar agudo por transfusión. *Rev Med IMSS*. 2004; 42 (6): 501-505.
2. Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI. *Transf Med Rev*. 2005; 19 (1): 2-31.
3. Bux J. Leucocyte antibody-mediated transfusion reactions. *ISBT Science Series*. 2008; 3: 161-163.
4. Szama K. Transfusion 29, Abstract Suppl 42nd. New Orleans Lo: AABB Ann Meet; 1989: p. S121-S365.
5. Fung L. The recipient side of TRALI the role of patient neutrophils. *ISBT Science Series*. 2007; 2: 135-140.
6. Roupie E, Lepage E, Wysocki M et al. Prevalence etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome hypoxemic ventilated patients. *SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation*. Societe de Reanimation de Lague Francaise. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 920-929.
7. Flesch BK, Neppert J. Transfusion related acute lung injury caused by human leucocyte antigen class II antibody. *Br J Haematol*. 2002; 116: 673-676.
8. Council of Europe. Haemovigilance. Chapter. 2004; 30: 231-232.
9. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in a transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985; 25: 573-577.
10. Win N, Ranacinghe E, Lucas G. Transfusion related acute lung injury: A 5 year look-back (letter). *Transfusion Medicine*. 2002; 12: 387-389.
11. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA et al. Transfusion related acute lung injury: Correlation on antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*. 2003; 43: 177-184.
12. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S et al. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*. 1999; 39: 103-106.
13. Rodey G. *HLA Beyond Tears*. 2nd ed. USA: De Novo; 2000: p. 151.
14. Goggind R, Geiselhart L. Antibody screening beyond tears. *ASHI Quartely*. 2003; 27 (2): 70-74.
15. Silliman CC, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ et al. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a

- prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003; 101: 454-462.
16. Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5 suppl): S118-123.
17. Silliman CC, Boshkov Lk, Mehdizadehkaski Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L et al. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003; 101 (2): 254-262.
18. Noninfectious complications of blood transfusion. AABB Technical Manual. 17th ed. USA; 2011: pp. 746-747.
19. Knowles S, Cohen H. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) steering group. The 2010 Annual SHOT Report (2010). UK; 2010. Disponible en: www.shotuk.org
20. Knowles S, Cohen H. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) steering group. The 2011 Annual SHOT Report (2011). UK; 2011. Disponible en: www.shotuk.org
21. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion related acute lung injury. *Transfusion*. 2001; 41 (10): 1244-1248.
22. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, Bohle RM, Hattar K, Berghöfer et al. Mechanism of transfusion related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*. 2011; 117 (2): 669-677.
23. Curtis BR. Is TRALI caused by HLA class II too? *Blood*. 2011; 117 (2): 378-379.
24. Contreras Marcela et al. ABC de la transfusión. "Complicaciones inmunológicas de la transfusión sanguínea" en daño agudo pulmonar relacionado a la transfusión (TRALI). 4a ed. México: Editorial Prado; 2009: pp. 93-94.
25. Lucas G, Win N, Calvert A, Green A, Griffin E, Bendukidze N et al. Reducing the incidence of TRALI in UK: the results of screening for donor leucocyte antibodies and the development of national guidelines. *Vox Sanguinis*. 2012; 103 1: 10-17.
26. Funk MB, Guenay S, Lohmann A, Henseler O, Hanschmann MO, Stanislawski KB. Benefit of transfusion related acute lung injury risk minimization measures German haemovigilance data (2006-2010). *Vox Sanguinis*. 2012; 102 (4): 317-323.
27. Guidelines for the blood transfusion services in UK (red book) Section 16.8. Disponible en: <http://transfusionguidelines.org.uk/index.aspx>

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Torres Padilla

Av. Cuauhtémoc 330,

Col. Doctores,

06725, México, D.F.

Tel: 015556276900 exts. 21800, 21803.

E mail: drtorresjc@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx



Artículo especial

Guías para la investigación y manejo de reacciones postransfusionales

César Cerdas-Quesada*

La transfusión es sustancialmente segura en la actualidad. Sin embargo, las transfusiones de sangre alogénicas están aún asociadas con varios riesgos, que van desde errores clericales hasta transmisión de agentes infecciosos y complicaciones inmunológicas. Además, es importante señalar que la búsqueda permanente de la reducción de los riesgos de transmisión de infecciones por transfusión y la posibilidad de garantizar la disponibilidad y oportunidad en la entrega de unidades, está basada en la donación voluntaria de sangre, que surge de la fuente limitada de su obtención: las personas sanas.

Las reacciones transfusionales son un grupo diverso de eventos que ocurren como resultado de una transfusión que usualmente se presentan

durante o poco tiempo después de una transfusión. La diversidad de estas reacciones nos enfrenta a que un algoritmo simple no abarcaría todos los eventos.

La incidencia de las complicaciones mayores en el país debido a las transfusiones de sangre es desconocida y para analizar el riesgo residual, en el Banco de Sangre del Hospital La Católica, se implementó un sistema de hemovigilancia con datos próximos a ser publicados.

El propósito de estas guías es presentar un panorama de las opciones de investigación y manejo de las reacciones postransfusionales y discutir cuáles son los métodos más apropiados para la implementación de las técnicas de investigación en un sistema de hemovigilancia.

www.medigraphic.org.mx

* Especialista de Inmunohematología y Banco de Sangre. Universidad de Costa Rica. Hospital La Católica, San José, Costa Rica.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Fiebre	Fiebre y malestar en pocos minutos (menos de 10 minutos) de comenzada la transfusión, escalofríos, dolor en sitio de infusión, taquicardia, disnea, ansiedad, inquietud y dolor lumbar. En pacientes anestesiados: hipotensión incontrolable, hemorragia y hemoglobinuria.	Solicitar al laboratorio: hemograma, orina, bilirrubinemia total, directa e indirecta, haptoglobina, % reticulocitos, LDH, TP y TPT. Banco de Sangre efectúa: prueba de antiglobulina directa, rastreo de anticuerpos irregulares y hemocultivo. Puede encontrarse: hemoglobinemia disminuida, hemoglobinuria, aumento de la bilirrubina total (a predominio indirecto), prueba de antiglobulina directa positiva, alteración de coagulación, haptoglobina disminuida y LDH aumentada.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Traslado a UTI. 4. Mantener una vía permeable con infusión de solución salina normal. 5. Mantener una diuresis de 100 mL/h las primeras 24 horas. Furosemida e.v. de 40-80 mg. Si no hay respuesta en las primeras horas, se debe evaluar una diálisis. Si desarrolla CID, se podría necesitar la transfusión de GRE, PFC y plaquetas.	Hemolítica aguda	Anticuerpos preexistentes en el receptor contra antígenos eritrocitarios del donante. Generalmente incompatibilidad del sistema ABO. Formación de complejos inmunitarios, hemólisis intravascular, activación del complemento, CID, lesión renal (isquemia, necrosis tubular aguda, IRA) y muerte.	Aplicar criterios estrictos en la identificación de pacientes y sus muestras de sangre. Vigilancia cuidadosa de la transfusión los primeros 10 minutos. Es importante que el sistema de hemovigilancia garantice la devolución de las unidades transfundidas para el cierre transfusional.
	Síntomas menos intensos, por lo general no se manifiestan inmediatamente. Respuesta transfusional pobre o nula cuando se transfunden los glóbulos rojos.	Solicitar al laboratorio: hemograma, bilirrubina total, directa e indirecta, porcentaje de reticulocitos y haptoglobina. Banco de Sangre efectúa: prueba de Coombs directa e indirecta. Puede encontrarse: hemoglobinemia disminuida y leve aumento de la bilirrubina total con predominio de la indirecta. El Banco de Sangre debe detectar e identificar los anticuerpos irregulares en el receptor.	1. Comunicar al Banco de Sangre. 2. Manejo de los efectos causados por la hemólisis (que no suele ser aguda).	Hemolítica retardada	Presencia de anticuerpos en pacientes politransfundidos, generalmente tipo IgG (especificidad contra antígenos del sistema Rh, Kell, Duffy y Kidd). Hemólisis extravascular, no se fija complemento.	Cumplir estrictamente con los parámetros de estudio previo a la transfusión. Vigilar al paciente que recibe la transfusión y después de la misma. Monitoreo de clínica y laboratorio postransfusional.

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Fiebre	Generalmente no se manifiesta en los primeros minutos, hay un aumento de la temperatura en 1°C o más durante la transfusión o hasta dos horas después de finalizada. Puede acompañarse de escalofríos o temblores, cefalea y malestar. Es benigna y autolimitada.	Banco de Sangre efectúa: el estudio de la presencia de anticuerpos antileucocitarios con dos o más reacciones en el paciente. Anti-HLA, antigranulocitos y antiplaquetarios.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Descartando una reacción grave, administrar antipiréticos (acetaminofén 325-500 mg) vía oral o parenteral según el estado del paciente, y reinstaurar la transfusión a un goteo más lento una vez que ha bajado la temperatura.	Reacción febril no hemolítica	1. Presencia de citocinas en el producto transfundido liberadas por leucocitos o plaquetas durante el almacenamiento. 2. Anticuerpos antileucocitarios en el plasma del receptor, constituye el efecto indeseable más frecuente (2%) del total de las transfusiones.	En pacientes con dos o más reacciones febriles, leucoreducir las unidades a transfundir. Controlar la velocidad de infusión, ya que las reacciones mediadas por pirógenos están condicionadas por la velocidad excesiva.
	Fiebre muy alta, escalofríos, enrojecimiento de la piel, dolor abdominal, vómitos, mialgias generalizadas, choque, hemoglobinuria, CID e insuficiencia renal.	Solicitar al laboratorio: hemograma y hemocultivo seriado del paciente. Banco de Sangre efectúa: control bacteriológico de la unidad transfundida. Hemocultivo del paciente. Cultivo de bolsa, segmento, y muestra de seroteca.	1. Interrumpir inmediatamente la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Evaluar traslado a UTI. 4. Tratamiento del choque, administrar combinación de ATB de amplio espectro y tratar la CID.	Contaminación bacteriana	Presencia de bacterias o endotoxinas en el hemocomponente transfundido, más comúnmente en los concentrados plaquetarios.	Cumplir normas de asepsia, desde la flebotomía del donante hasta la conexión del hemocomponente al paciente. Es importante para el sistema de hemovigilancia, en este punto, el mantenimiento de los sueros de los donadores en una seroteca, alicuotados y almacenados al menos por un año.

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Fiebre	Puede o no aparecer fiebre y orinas oscuras.	Solicitar al laboratorio: hemograma, orina, bilirrubina total, directa e indirecta. Puede encontrarse: hemoglobinuria, hemoglobinemia disminuida y bilirrubina sérica total aumentada a predominio indirecta.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Evaluar traslado a UTI. 4. Mantener una vía permeable con infusión de solución salina normal. 5. Mantener una diuresis de 100 mL/h las primeras 24 horas. Furosemida e.v. 40-80 mg. Si no hay respuesta en las primeras horas, se debe evaluar una diálisis. Si desarrolla CID, transfundir SH, PFC y plaquetas.	Reacción hemolítica no inmune	Situaciones que producen hemólisis en hematíes del donante o del receptor, pero por causas no inmunes: válvulas cardíacas o circulación extracorpórea, infusión de soluciones hipotónicas o medicamentos, calentamiento excesivo y congelación sin crioprotectores.	Cuidadoso manejo de las unidades (temperatura controlada, no presurizar con vías de pequeño calibre, no adicionar medicamentos, Ringer y soluciones glucosadas). Soluciones incompatibles con GRE.
Disnea	Escalofríos, cianosis, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar sin signos de descompensación cardíaca ni sobrecarga circulatoria. RX: infiltrados de ambos campos pulmonares, sin agrandamiento de la silueta cardíaca.	Solicitar a laboratorio: hemograma y gases arteriales. Puede encontrarse: saturación de O ₂ disminuida y hemograma normal. Solicitar a radiología: radiografía de tórax frente. Puede encontrarse: infiltrados de ambos campos pulmonares sin agrandamiento de la silueta cardíaca. Banco de Sangre efectúa: anticuerpos anti-HLA o específicos contra granulocitos en suero del donante.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Traslado a UTI con soporte respiratorio, puede incluir intubación endotraqueal.	Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI)	Edema pulmonar no cardiogénico originado por la presencia de anticuerpos del donante en el producto transfundido que reconocen los leucocitos del receptor en un paciente predispuesto. También estarían involucrados los lípidos activos generados durante el almacenamiento de los componentes celulares.	Si se puede demostrar que el anticuerpo del plasma del donante es la causa de la reacción, no deben usarse los componentes plasmáticos para otras transfusiones.

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Disnea	Tos, cianosis, disnea, ortopnea, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.	Solicitar a radiología: radiografía de tórax frente. Indicar: control estricto de signos vitales, por hipertensión.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Evaluar traslado a UTI.	Sobre carga circulatoria	Cambios hemodinámicos en un paciente con aumento rápido de la volemia cuya función cardíaca o pulmonar está disminuida. Ej. anemia crónica y expansión del volumen abruptamente, neonatos, grandes volúmenes en breves lapsos.	Los pacientes susceptibles deben recibir los componentes en el menor volumen posible. Pueden fraccionarse las unidades e infundirlas a 1 mL/kg/h como máximo. Monitoreo cuidadoso del estado hemodinámico.
	Se describe desde prurito leve, abones y eritema, hasta reacciones de hipersensibilidad generalizadas con broncoespasmo, laringoespasma, disnea, hipotensión y choque. No hay fiebre.	Indicar: control estricto de signos vitales por hipotensión marcada con inestabilidad hemodinámica. Banco de Sangre efectúa: Anticuerpos antiproteínas del plasma (antigammaglobulinas) a los pacientes con dos o más reacciones alérgicas. Dosaje de IgA y anti-IgA.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Evaluar traslado a UTI. 4. Difenhidramina en dosis de 20 a 50 mg oral o parenteral, según el estado del paciente. Si mejora, reiniciar la transfusión a goteo lento los primeros 10 minutos y luego normal. En reacciones más graves, administrar además corticoide de acción rápida por vía parenteral (hidrocortisona 100 a 200 mg). Si el paciente no mejora, suspender definitivamente la transfusión. Si la reacción es anafiláctica con compromiso respiratorio, inestabilidad vascular, náuseas, vómitos y dolor abdominal: administrar adrenalina subcutánea 0.4 mL diluida 1:1,000 y medidas de sostén para tratar el choque.	Reacción alérgica tipo anafiláctica	Existencia de alguna sustancia soluble en el plasma del producto transfundido (proteína fármaco, etcétera) a la cual el receptor es alérgico.	Premedicar con antihistamínicos 20-30 minutos antes de iniciar la transfusión de cualquier componente sanguíneo a enfermos con antecedentes alérgicos a las transfusiones. Si se trata de pacientes con reacciones graves deficitarios de IgA que han generado anti-IgA, transfundir componentes lavados con salino para garantizar la ausencia de plasma. Si requiere transfundir plasma o plaquetas, deben estudiarse donantes deficitarios de IgA; si no es posible, premedicar con antihistamínicos, hidrocortisona y adrenalina, si fuera necesario.

Cuadro o Anexo						
Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Disnea	Tos, disnea, dolor torácico y choque.		1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Evaluar traslado a UTI. 4. Acostar al paciente sobre el costado izquierdo, con la cabeza en nivel inferior al del tronco, de modo que la burbuja de aire se desplace hacia la válvula pulmonar y no prosiga hacia la cabeza y cerebro.	Embolia gaseosa	Si se administra un componente a presión en un sistema abierto o entra aire a un sistema de infusión cuando se cambian o reemplazan las unidades de cualquier componente.	Cuidadoso manejo de los purgados en sistemas <i>perfus</i> y en cambio de unidades.
Exantema cutáneo, erupción maculopapular	Erupción de aspecto urticariforme localizada en algunos territorios como cara y tronco, o generalizada como un exantema acompañado de prurito sin fiebre ni otras manifestaciones.	Banco de Sangre efectúa: Estudio de anticuerpos antiproteínas del plasma (antigammaglobulinas) a pacientes con dos o más reacciones alérgicas.	1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Difenhidramina en dosis de 20 a 50 mg oral o parenteral según el estado del paciente. Si mejora, reiniciar la transfusión a goteo lento los primeros 10 minutos y luego normal. En reacciones más graves administrar además corticoide de acción rápida por vía parenteral (hidrocortisona 100 a 200 mg). Si el paciente no mejora, suspender definitivamente la transfusión.	Reacción alérgica leve	Ocupa el segundo lugar en frecuencia después de las reacciones febriles no hemolíticas. Es una forma de hipersensibilidad cutánea desencadenada por la exposición a proteínas del plasma del donador a las que el receptor se ha sensibilizado previamente.	Premedicar con anti-histamínicos 20-30 minutos antes de iniciar la transfusión de cualquier componente sanguíneo a enfermos con antecedentes alérgicos a las transfusiones. Pueden transfundirse glóbulos rojos lavados.

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Exantema cutáneo, erupción maculopapular	Trastorno grave, mortalidad 90%. A los pocos días de la transfusión presenta: fiebre, exantema cutáneo, diarrea, alteración de la función hepática, insuficiencia medular y muerte por infecciones dos a tres semanas después de haber recibido la transfusión.	Solicitar al laboratorio: hemograma, TGP, TGO, fosfatasa alcalina. Puede encontrarse: pancitopenia y enzimas hepáticas elevadas. Determinación de HLA del donante, detección de ADN donante e histología de biopsia.	1. Comunicar al Banco de Sangre. 2. Indicar medidas de sostén. El tratamiento es ante todo preventivo.	Enfermedad injerto contra huésped pos-transfusional EICH	Ocurre por injerto y expansión clonal de linfocitos del donador, presentes en cualquier hemocomponente en receptores susceptibles (trasplantes MO, quien comparte haplotipo HLA, inmunodepresión severa, etcétera). Los linfocitos extraños atacan los tejidos del receptor y proliferan.	Irradiación gamma de 25 Gy de los productos sanguíneos que serán transfundidos a receptores susceptibles, de esta manera se inactivan los linfocitos del donador y se impide su proliferación.
Escalofríos, calambres, arritmias	Hormigueo periférico y peribucal, escalofríos, sensación de vibración, calambres, fasciculaciones y espasmos, náuseas, hiperventilación y depresión de la función cardíaca.	Solicitar al laboratorio: determinación de calcio iónico. Puede encontrarse: disminución de calcio iónico.	1. Interrumpir la transfusión o disminuir la velocidad de infusión de la misma. 2. Comunicar al Banco de Sangre. 3. Reposición de calcio por otra vía de acceso que la utilizada por la transfusión con vigilancia del calcio ionizado. Nunca debe agregarse calcio directo a la bolsa de sangre.	Hipocalcemia	Inducida por el citrato de la solución anticoagulante cuando se transfunden en un lapso breve grandes volúmenes. Si hay insuficiencia hepática, este fenómeno se exagera, ya que se dificulta el metabolismo del citrato. Pueden aparecer durante procedimientos de aféresis prolongadas (terapéuticas).	

Cuadro o Anexo						
Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Escalofríos, calambres, arritmias	Sangrados en sitios de venopunción.		1. Interrumpir la transfusión. 2. Comunicar al Banco de Sangre.	Hipotermia	Ocurre cuando se infunden grandes volúmenes de componentes durante un breve lapso a la temperatura que tienen en el Banco de Sangre. La hipotermia altera el metabolismo hepático del citrato del anticoagulante incrementando el riesgo de hipocalcemia.	Utilizar calentadores especiales o acondicionar la temperatura de los componentes en el Banco de Sangre para transfundir grandes volúmenes, exanguinotransfusión.
			Generalmente no requiere tratamiento.	Hiperpotasemia	Se produce por el incremento de los niveles de potasio en el plasma sobrenadante de concentrados de hematíes almacenados, si bien sólo en algunos receptores tiene consecuencias adversas (transfusión masiva, prematuros o neonatos que reciben gran cantidad de transfusiones e insuficientes renales).	Transfundir componentes eritrocitarios de menos de siete días en pacientes con mayor probabilidad de que se produzca hiperpotasemia por transfusión.

Cuadro o Anexo

Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Plaquetopenia persistente sin respuesta a la transfusión	En ocasiones hay escalofríos e hipertermia al administrar plaquetas incompatibles. Debe diferenciarse de los casos en que las plaquetas tiene supervivencia acortada por causas no inmunológicas: sepsis, hemorragias, CID, esplenomegalia, fiebre, etcétera.	Banco de Sangre efectúa: anti-HLA en el receptor. Recuento pre y postransfusional. Anticuerpos antiplaquetarios.	1. Comunicar al Banco de Sangre. 2. Si aparece fiebre dar antipiréticos. Si se comprueba la refractariedad inmunológica, buscar plaquetas HLA compatibles de familiares de primera línea. Si no hay disponible donante compatible, hacer <i>pools</i> de plaquetas cada 8 a 12 horas.	Refractariedad plaquetaria	Se produce en pacientes con anticuerpos anti-HLA o antiantígenos plaquetarios específicos por transfusiones o embarazos previos. Estos anticuerpos producen la destrucción de las plaquetas con los antígenos correspondientes. Se manifiesta en incrementos escasos o nulos inmediatamente tras la transfusión de plaquetas.	En pacientes con previsión de alto requerimiento transfusional (hematológicos, oncológicos trasplantados, MO, etcétera), desleucocitar los componentes sanguíneos desde el inicio para disminuir la sensibilización HLA. Utilizar productos plaquetarios con el menor número de días de almacenamiento posible.
Aloinmunización	Depende de la línea celular que ha producido la aloinmunización.	Rastreo de anticuerpos irregulares. Tiempo de hemólisis media.	Transfundir los hemocomponentes precisos y en cantidad adecuada. Cuando se prevea politransfusión, filtrar hemocomponentes.	La politransfusión estimula la producción de anticuerpos contra antígenos (eritrocitarios, leucocitarios y plaquetarios, proteínas)	Eritrocitarios: reacción hemolítica tardía. Leucocitarios: procesos febriles. Plaquetarios: refractariedad plaquetaria. Proteínas: reacciones alérgicas.	Realización de transfusiones de fenotipo compatible. Leucorreducción, disminuir la cantidad de plasma transfundido.

Cuadro o Anexo						
Manifestación clínica	Otras manifestaciones clínicas	Laboratorio-ex. compl.	Tratamiento	Tipo de reacción	Etiología/fisiopatología	Prevención
Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión		Serología y biología molecular para infecciones transmitidas por transfusión.	Dependiendo del agente.	Pese a que toda la sangre donada cumple con el escrutinio serológico obligatorio de enfermedades transmisibles, existe el riesgo potencial de transmisión. En general se debe al estado del donante en ventana inmunológica o muy poco cargada antigénica de cualquier microbio patógeno en la sangre	Virus: hepatitis B, hepatitis C, HIV-1 y HIV-2, HTLV I y HTLV II, CMV, parvovirus B19, dengue, Epstein Barr, virus de las hepatitis D, G, herpesvirus y otros desconocidos. Bacterias: <i>Treponema</i> (sífilis), <i>Brucella</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , bacterias presentes en la sangre del donador al momento de la donación. Protozoos: <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Babesia</i> . Priones: Creutzfeldt Jakob. Hoy se cuenta con la prueba de amplificación de ácidos nucleicos para HIV y hepatitis C que permite disminuir el periodo de ventana, pero aún no hay 100% seguridad transfusional.	Promoción de donación voluntaria, altruista y habitual. Mejores pruebas de tamizaje y protocolos de acción. Introducción del NAT (biología molecular) en el tamizaje del Banco de Sangre.

Referencias

1. Allain JP, Stramer SL, Martins ML, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals*. 2009; 37: 71-77.
2. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion*. 2002; 42: 1356-1364.
3. Boschetti C, Cappellini MD, Colombi M, Villa A, Grande R, Vercellati C et al. An unusual febrile nonhemolytic reaction occurred after transfusion in a thalassemia major patient with asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection. *Transfusion*. 2011; 51 (3): 469-472.
4. Bujas M. Guías Nacionales. *Revista Argentina de Transfusión*. 2007; 33: 193.
5. Carrillo ER, Carrillo CL. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2008; 22: 241-247.
6. Comisario R, Estevez S, Silva G. Daño pulmonar agudo relacionado a transfusión sanguínea. *Revista de Posgrado de la Sexta Cátedra de Medicina*. 2009; 14: 189.
7. Davenport R. Management of transfusion reactions. In: Mintz PD. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2011.
8. Del Pozo A, Kuperman S, Benzadon R, Fernández J, Komar D, Buffa M et al. Guías nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes. *Revista Argentina de Transfusión*. 2007; 33: 195-285.
9. Domen R, Hoettge G. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 316-320.
10. Frere M, Rapaille A, Bouillene C, Gerard C, Sondag D, Verhess A. Analysis of 516 reports of reactions after transfusion of labile blood products. *Transfus Clin Biol*. 2001; 8: 333-342.
11. Goodnough L, Shader A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogenic blood transfusion. *Transfusion*. 2003; 43: 668-376.
12. Heddle NM. Febrile nonhemolytic transfusion reaction. In: Popovsky MA. *Transfusion reactions*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2007: pp. 57-104.
13. Hillyer C, Josephson C, Blajchman N, Vostal J, Epstein J, Goodman J. Bacterial contamination of blood components: risk, strategies and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003; 575-589.
14. Hillyer C et al. *Blood banking and transfusion medicine. Basic principles & practice*. 2nd ed. USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
15. Kopko P, Marshall C, Mackenzie M, Holland P, Popovsky M. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002; 287: 1968-1971.
16. Kumar N, Sharma S, Sethi S, Singh R. Anaphylactoid transfusion reaction with anti-IgA antibodies in an IgA deficient patient: a case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 1993; 36: 282-284.
17. Py J, Leo-Kodeli S, Fauveau L, Duedari N, Roubinet F. Hypotension and adverse transfusion reactions: from the associated clinical signs to the hypotensive transfusion reaction. *Trans Clin Biol*. 2009; 16: 16-20.
18. Reyes M, Illoh O. Hyperhemolytic transfusion reaction attributable to anti-Fy3 in a patient with sickle disease. *Immunohematology*. 2008; 24: 45-51.
19. Sarteschi L, Pietrabissa A, Boggi U, Biancofiore G, Sagripanti A, Mosca F. Minimal Blood utilization in surgery. *Internal Medicine*. 2001; 9: 19-29.
20. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. In: Popovsky MA. *Transfusion reactions*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2007: pp. 105-156.

Correspondencia:
César Cerdas-Quesada
E-mail: cesar.cerdas@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx



Review article

Efficacy and cost effectiveness of nucleic acid amplification testing (NAT) and serologic screening in preventing HBV, HCV and HIV transmission risk

Nico Lelie, Roberta Bruhn, Brian Custer, Michael Busch, Steven Kleinman and the International Individual Donation NAT Study Group

Background

Previous cost effectiveness analyses of NAT systems only gave credit to detection of window period (WP) NAT yield donations [and occult HBV infections (OBIs) in settings without anti-HBc testing] while not considering the vast majority of concordant NAT and serology positive infections.¹ Moreover previous models ignored the fact that serology reactive, NAT nonreactive donations were less infectious than NAT yield donations. However, for proper comparison of the cost effectiveness of NAT and serology, both technologies should be placed on an equal footing. The efficacy (and cost effectiveness) of a certain screening scenario is determined by the amount of transmission risk that can be removed from baseline (i.e. in the absence of any screening). In order to estimate

screening efficacy, an international survey was conducted in twenty blood establishments in six geographical regions, i.e. 1) South Africa, 2) South-East Asia (Singapore, Hong Kong, Malaysia), 3) Egypt, 4) Mediterranean (Italy, Spain), 5) Central-North Europe (Switzerland, Slovenia, Poland, Finland, Denmark, Ireland) and 6) South Pacific (Australia, New Zealand). Intensive communication and data validation in collaboration with the co-investigators helped create a reliable screening database of 11 787 610 donations and to exclude false positive screening results.³ Parallel screening of donations by ID-NAT (Ultrio, Novartis Diagnostics) and serology (usually Abbott PRISM) and through supplemental testing protocols enabled classification of 8458 HBV, 5147 HCV and 7100 HIV infections into different stages of high and low infectivity.²

Profesional del Sanquin Blood Supply Foundation. Netherlands.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

Aim

The prevalence and residual transmission risk of HBV, HCV and HIV-1 infections was compared in six geographical regions. The international database was used to model the efficacy of different screening scenarios, i.e. (i) serology alone, (ii) Ag/Ab combo assays, (iii) serology and MP-NAT (iv) serology and ID-NAT and (v) ID-NAT alone.

Methods

Screening data from twenty blood centers were collected in 1-5 year periods during 2005 to 2011 to establish the rate of HBV, HCV and HIV-1 infections in first time (FT), lapsed (> 365 day interdonation interval) and repeat (≤ 365 day) donations. Residual risk and screening efficacy was calculated for RBC transfusions by infectivity based modeling as published by Weusten et al.⁴ and Bruhn et al.²

Results

The screening efficacy of serology as compared to ID-NAT alone in first time donors (with the highest prevalence of NAT and serology positive infections) was as follows: HBsAg 96.1%, anti-HCV 99.3%, anti-HIV 98.7% versus HBV-DNA 98.7%, HCV-RNA 99.97% and HIV-RNA 99.77%. In repeat donations (with a much lower prevalence of acute infections) the efficacy levels were: HBsAg 53.9%, anti-HCV 71.2%, anti-HIV 86.4% versus HBV-DNA 88.1%, HCV-RNA 97.94% and HIV-RNA 97.64%. Adding HBsAg, anti-HCV or anti-HIV to ID-NAT had a negligible effect on the efficacy with a maximum improvement of 0.01% in first time donors. However, adding anti-HBc may have some impact by reducing low viral load OBI transmission risk. Preliminary modeling showed that adding anti-HBc test-

ing to ID-NAT may enhance the efficacy in FT and repeat donations by 0.2 and 1.4% to 99.0 and 89.5% respectively. Not surprisingly, the efficacy of ID-NAT alone was higher than that of serology and MP-NAT together. For example in repeat donations, pooling (MP8) reduced efficacy by 5.1%, 1.5% and 4.4% for HBV, HCV and HIV-1 respectively. Despite large geographic differences in prevalence of infections, similar efficacy levels were found for the various screening scenarios in the regions. The modelling data for HIV and HCV are solid, but those of HBV are still preliminary and need further review because of the variability of the Ultrio assay in detecting different HBV strains and the higher sensitivity of the new Ultrio Plus and Elite versions for different HBV genotypes.

Conclusion and discussion

This large international database of confirmed infections detected by simultaneous screening with ID-NAT and serology allows for more accurate modeling of the efficacy of different screening scenarios in eliminating viral transmission risk. It now becomes possible to more reliably compare the cost effectiveness of serology and ID-NAT and to examine the health-economic impact of pooled NAT screening and of adding anti-HBc testing with regard to risk reduction and loss of donors/donations.^{3,4} Our modeling results suggest that a robust ID-NAT system (with inbuilt redundancy to overcome mismatches of primers and probes for genetic variants)⁵ could eventually replace serologic screening in some situations. In the context of availability of pathogen reduction technology (PRT) for platelet concentrates and FFP it seems feasible to only rely on ID-NAT screening, particularly for donations from regular repeat donors (although regulatory authorities are unlikely to approve such new blood safety

scenarios based on NAT and PRT). [However, also in an ID-NAT only screening scenario it is recommended to first select seronegative donors by pre-screening with serology in order to reduce the burden of ID-NAT repeat and discriminatory test work and to eliminate any residual transmission risk from serology yields that are mainly found in first time donors]. If NAT, serology and PRT were to receive equal credit for preventing transfusion transmitted infections, it could very well be that the current paradigm of incremental cost effectiveness modeling (starting from already established and regulated blood safety systems) will change in favor of new technologies which make the older systems redundant.

References

1. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL et al. The cost effectiveness of NAT for HIV, HCV and HBV in whole blood donations. *Transfusion*. 2003; 43:721-729.
2. Kleinman SH, Lelie PN, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiencyvirus-1, hepatitis V virus and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49:2454-89.
3. Bruhn R, Lelie N, Custer B, Busch M, Kleinman S and the International NAT Study Group. Prevalence of HIV-RNA and antibody in first, lapsed and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion* in press.
4. Weusten J, Vemeulen M, Van Drimmelen H, Lelie PN. Refinement of a viral transmission risk model for blood donations in serconversion window phase screened by nucleic acid testing in different pool sizes and repeat test algorithms. *Transfusion*. 2011;51:203-15.
5. Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L, Jork C, Kress J, Heiden M, Funk MB, Nubling CM. Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets. *Transfusion*. 2012;52: 431-9.